

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

PCT/SE 03/00954

Intyg
Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.



(71) Sökande Doxa AB, Uppsala SE
Applicant (s)

REC'D 03 JUL 2003

WIPO

PCT

(21) Patentansökningsnummer 0202998-1
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 2002-10-09
Date of filing

Stockholm, 2003-06-18

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

Görel Gustafsson

Avgift
Fee

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

SYSTEM FÖR TANDFYLLNADSMATERIAL ELLER IMPLANTATMATERIAL

Föreliggande ansökan utgör komplettering till SE-A0-0201920-6 samt
SE-A0-0201921-4.

5 Det har överraskande visat sig att ett kalciumbaserat cementsystem innehållande fosfat, vid ett gränsskikt eller ett gap mellan en tand eller en ben och ett tandfyllnadsmaterial respektive ett implantatmaterial, inte bara erbjuder bildandet av en kemiskt bunden keramisk komposit innehållande apatit, utan också leder till en snabbare läkning av
10 tanden eller benet. Det har visat sig att det sker en kemisk och biologisk integration som leder till extra yttillväxt vilket kemiskt sett minskar gapet mellan tanden/benet och tandfyllnadsmaterialet/implantatmaterialet, men som också, tack vare närvaro av apatit, kommer att ge snabbare biologisk försilutning av gapet. Benets eller tandens läknings- eller tillväxtprocess gynnas av tillförselet av kalciump och fosfor eller apatit från cement-
15 systemet.

Kalciump tas således från det kalciumbaserade cementsystemet, t.ex. ett kalciump-aluminatsystem. Under ett ytskikt av apatit som bildas är Ca-halten därför reducerad, vilket medför att gibbsit-fasen av kalciyaluminat kan dominera i det bildade keramiska materialet. Utbredning av denna gibbsitfas kan kontrolleras genom halten Ca och fosfattillsatsen i kontaktzonen.

En annan aspekt på hydroxyapatitbildning (HAP-bildning) i samband med den generella mekanismen vid härdning innehållande upplösning och utfällning, är att systemet kan verka för att gynna läkning vid angrepp av tand- eller benvävnad. Härvid remineraliseras det biologiska materialet som förlorat hårdmaterial (sitt biologiskt bildade apatit) genom att Ca-aluminat med fosforkälla reagerar med vatten eller kroppsvätska. Materialet upplöses, dvs. går i lösning och joner som kalciump, aluminat, fosfat, hydroxyl och eventuella tillsatser, såsom fluor, utfälls i alla hålrum, inklusive sådana som härstammar från tidigare benförstörelse. Detta innebär att även karies som ofrivilligt lämnats kvar efter behandling kan remineraliseras. Även annat benmaterial kan gynnas i läkningen på motsvarande sätt, t.ex. relaterat till osteoporos etc.

Vid kariesangrepp eller annan benförstörelse kan ytan därför förbehandlas med ett cementsystem som innehåller mycket kalciump och fosfor för att underlätta snabb och effektiv bildning av HAP-innehållande material. Ett koncept är att hydratiseringsvätskan innehåller fosforsyra med trikalciumpfosfat samt att cementens bindefas huvudsakligen

utgöres av finkornig ($<5 \mu\text{m}$, företrädesvis $<1 \mu\text{m}$ kornstorlek) av C_3A (dvs. $3\text{CaO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3$) och/eller C_3S (dvs. $3\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$) och/eller C_2S (dvs. $2\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$).

Beträffande beläggning av implantat kan integrationen med benet förbättras och snabbas upp genom:

1. Att HAP bringas att ingå i en beläggning av CAH-HAP på ett implantat av metall, keram eller polymer. Beläggningen tillverkas och hydratiseras före implantering.
2. Påskyndad/ökad HAP-bildning efter implantering genom att ett yttersta skikt har lagts på beläggningen genom extra tillställning av oreagerad CA + fosfat. Ytskiktet kan innehålla fosatkälla eller också kan ytan indränkas med fosfat-innehållande vattenlösning.
Effekt: Extra yttillväxt minskar gapet kemiskt, därtill kommer att HAP-närvaro ger snabbare biologisk förslutning av gapet. Se också figurbeskrivning.

Ett annat sätt att erhålla oreagerat material i det yttersta delen av beläggningen är att:

3. Lägga på ett vridmoment på beläggningen strax före eller i samband med implanteringen. Ytskiktet kan innehålla fosatkälla eller också kan ytan indränkas med fosfat-innehållande vattenlösning.
Effekt: Frigör oreagerat material

CAH = kalciumaluminathydrat systemet

CA = kalciumaluminat, råvara utan vatten/hydratiseringsvätska

HAP = hydroxyapatit

I det följande ges en förklaring till det basiska systemets effekt på spontan bildning av HAP i gränsskikt mellan benvävnad och tillsatt CAH. (Mekanismen gäller givetvis också allmänt vid fosfatnärvaro.) Väte- och divätefosfat (ingående i kroppens buffert-system) kommer att vilja medverka till en neutralisering vid förändring av pH i dess omgivning. Om CAH material är närvärande erhålls ett basiskt system. Buffertsystemet försöker ta hand om överskott av hydroxyljoner och bilda vatten genom att en förskjutning i buffertsystemet sker från divätefosfaten till vätefosfaten eller till fosfatjon (jon utan väte, en vätejon frigörs som med hydroxyljon bildar vatten). Då jämvikten förskjuts mot fosfat, höjs fosfathalten i lösningen och tillsammans med Ca-joner och hydroxyljoner bildas apatit = Calciumfosfathydroxid = $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)^3(\text{OH})$. Apatit har låg löslighetsprodukt vilket gynnar utfallningen av apatiten i det omgivande systemet med överskott av Ca, hydroxyljoner och tendensen att driva buffertsystemet mot fosfat.

Ink. t. Patent- och registreringsverket
2002 -10- 09
Huvudfaxes Kassan

Generellt gäller vidare för cementsystemet:

1. Tillsatsen av vattenlöslig fosfat kan åstadkommas genom tillsats av fas som bildar fosfatjoner under hydratiseringen (t.ex. P_2O_5 , aktivt glas innehållande fosfor, bioglas, Apatit-Wollastonit glas). Även tillsats av element som levererar fosfat i vatten, t.ex. trikaliumfosfat, alkali salter, inryms i begreppet "tillsats av vattenlöslig fosfat".
2. Det går även att tillföra fosfor genom att förbelägga korn (filler eller cement) med fosfat eller fosfor. Denna förbeläggning kan enkelt ske genom att t.ex. fosforsyrakristaller lösas i ett inert lösningsmedel, t.ex. isopropanol. Filler samt cementkorn blandas sedan i isopropanolen varefter isopropanolen drivs av och fosfat/fosfor blir kvar på kornen.
3. Det går även att bilda fasta lösningar mellan cementfaser (kalciumsilikater eller kalciumaluminater) och fosfor, enligt de principer som behandlas i SE-A0-0103189-7. Halt fosfor som går att lösa in i cementen är <10 atom-%, företrädesvis <5 atom-%.
4. Även andra apatiter än hydroxyapatit, som fungerar bra i kroppen innehållas i begreppet "apatit" och kan i föreliggande text även inläsas i begreppet "hydroxyapatit", t.ex. klorapatit, karbonatapatit, fluorapatit samt magnesiumapatit. Klorapatit kan enkelt bildas genom att klor lösas i hydratiseringsvätskan alternativt genom lättlöstigt salt inkorporeras i materialet. Karbonatapatit kan bildas genom hydratisering i kolsyrad fosforsyra. Fluorapatit kan bildas genom tillsats av fluor t.ex. i form av LiF som accelerator och magnesiumapatit kan bildas genom utfällningsreaktion vid bildning av apatit med Mg i vattenlösningen.

30

FIGURBESKRIVNING

I det följande kommer mekanismen vid implantering att beskrivas i större detalj med hänvisning till en föredragen utföringsform och med hänvisning till figurerna, av vilka:

- 35 Fig. 1 i tvärsnitt visar en yttre del av ett implantat med en beläggning, Fig. 2 i tvärsnitt visar delen enligt Fig. 1, försedd ett extra yttersta skikt,

Ink. t. Patent och ... 1134
2002-10-09
Huvudfaxon Kossen

Fig. 3 i tvärsnitt visar delen enligt Fig. 2 omedelbart efter det att den implanterats mot en biologisk vägg.

Fig. 4 visar systemet enligt Fig. 3, efter cirka en timme,

Fig. 5 visar systemet enligt Fig. 3-4 efter inläkning.

I figurerna symboliseras detalj nr. 1 ett implantat med ett substrat av metall, keram eller polymer. I Fig. 1 visas hur ett beläggningsskikt 2 av CAH-HAP har lagts på och hydratiserats. I Fig. 2 visas hur ett extra, ytersta skikt 3 har lagts på på beläggningen 2 precis innan implanteringen skall utföras. Beläggningsskiktet 2 uppvisar lämpligen en tjocklek av 0,5-20 µm, företrädesvis mindre än 10 µm, och än mer föredraget 0,5-3 µm. Det yttre skiktet 3 uppvisar lämpligen en tjocklek av 0,5 – 10 µm, företrädesvis mindre än 5 µm, och än mer föredraget 0,5 – 3 µm. Det yttre skiktet 3 utgöres av oreagerad CA (utan hydratiseringsvätska) som innefattar fosfat. Kristallstorlek hos faserna i skiktet 2 och/eller 3 är högst 5 µm, företrädesvis mindre än 1 µm.

I Fig. 3 visas hur implantatet 1 med beläggningsskiktet 2 och det yttre skiktet 3 har implanterats mot en biologisk vägg hos existerande hårdvävnad, vanligen benvävnad, 4 hos patienten. Omedelbart efter implanteringen finns det ett gap x av i storleksordningen 10 µm mellan implantatets yta och hårdvävnaden, vilket gap alltid kommer att uppkomma även om implantatet läggs helt an mot hårdvävnaden.

I Fig. 4 visas hur gapet, efter ca en timme, har krympt till ett gap x' av omkring 7 µm. Detta beror på att det yttre oreagerade skiktet 3 har hydratiserat till ett hydratiserat skikt 3', varvid normalt 1-3 µm yttilväxt uppstått genom kemisk masstillsvärxt på det yttre skiktet 3, 3'. Denna masstillsvärxt beror på upptagning i det oreagerade skiktet 3 av vatten, kroppsvätska eller hydratiseringsvätska.

I Fig. 5 visas hur implantatet 1 integrerats med hårdvävnaden 4 efter inläkning 4'. Läkningen och integreringen går extra snabbt eftersom Ca-joner och fosfat/apatit tillförs området via beläggningen 2 och det yttre skiktet 3. Den biologiskt inducerade tillväxten av ny benvävnad 4' förenas med det yttre tillväxta skiktet 3'. Den biologiskt relaterade tillväxten påverkas positivt av HAP-närvaron. Gapets storlek har enligt ovan minskats genom den kemiska påbyggnaden av skikt 3', vilket i sig påskyndar den biologiska utfyllnaden av ny benvävnad 4' i gapet.

P1717

5

Ink. t Patent- och ej.verket

2002 -10- 0 9

Huvudfaksen Kassan

PATENTKRAV

1. System för tandfyllnadsmaterial eller implantatmaterial, innehållande en vattenbaserad hydratiseringsvätska samt ett pulvrmaterial vars bindefas huvudsakligen utgöres av ett kalciumbaserat cementsystem, vilket pulvrmaterial uppvisar förmågan att efter genomdränkning med den med bindefasen reagerande hydratiseringsvätskan hydratisera till ett kemiskt bundet keramiskt material, kännetecknat av att sagda pulvrmaterial och/eller sagda hydratiseringsvätska innehåller vattenlöslig fosfat eller fas som förmår bilda vattenlöslig fosfat, varigenom systemet uppvisar förmåga att under hydratiseringen bilda apatit.
2. Pulvrmaterial vars bindefas huvudsakligen utgörs av ett kalciumbaserat cement-system, vilket pulvrmaterial uppvisar förmågan att efter genomdränkning med en med bindefasen reagerande hydratiseringsvätska hydratisera till ett kemiskt bundet keramiskt material, kännetecknat av att pulvrmaterialet innehåller vattenlöslig fosfat eller fas som förmår bilda vattenlöslig fosfat, varigenom cementsystemet uppvisar förmåga att under hydratiseringen bilda apatit.
3. Vattenbaserad hydratiseringsvätska för ett pulvrmaterial vars bindefas huvudsakligen utgörs av ett kalciumbaserat cementsystem, vilket pulvrmaterial uppvisar förmågan att efter genomdränkning med den med bindefasen reagerande hydratiseringsvätskan hydratisera till ett kemiskt bundet keramiskt material, kännetecknad av att hydratiseringsvätskan innehåller vattenlöslig fosfat eller fas som förmår bilda vattenlöslig fosfat, varigenom cementsystemet uppvisar förmåga att under hydratiseringen bilda apatit.
4. System för bonding mellan en tand eller ett ben och ett tandfyllnadsmaterial respektive ett implantatmaterial, vilket tandfyllnads/implantatmaterial innehåller ett kemiskt bundet keramiskt material, kännetecknat av att det innehåller en vattenbaserad hydratiseringsvätska samt ett pulvrmaterial vars bindefas huvudsakligen utgörs av ett kalciumbaserat cementsystem, vilket pulvrmaterial uppvisar förmågan att efter genomdränkning med den med bindefasen reagerande hydratiseringsvätskan hydratisera till ett kemiskt bundet keramiskt material, varvid sagda pulvrmaterial och/eller sagda hydratiseringsvätska innehåller vattenlöslig fosfat eller fas som förmår bilda vattenlöslig fosfat, varigenom bondingsystemet uppvisar förmåga att under hydratiseringen bilda apatit.

5. Pulvermaterial för ett bondingsystem för bonding mellan en tand eller ett ben och ett tandfyllnadsmaterial respektive ett implantatmaterial, vilket tandfyllnads-/implantatmaterial innehåller ett kemiskt bundet keramiskt material, kännetecknat av att det innehåller en bindefas som huvudsakligen utgöres av ett kalciumbaserat cementsystem, varigenom pulvrematerialet uppvisar förmågan att efter genomdränkning med en med bindefasen reagerande hydratiseringsvätska hydratisera till ett kemiskt bundet keramiskt material, och att pulvrematerialet innehåller vattenlöslig fosfat eller fas som förmår bilda vattenlöslig fosfat, varigenom bondingsystemet uppvisar förmåga att under hydratiseringen bilda apatit.
- 10 6. Vattenbaserad hydratiseringsvätska för ett bondingsystem för bonding mellan en tand eller ett ben och ett tandfyllnadsmaterial respektive ett implantatmaterial, vilket tandfyllnads/implantatmaterial innehåller ett kemiskt bundet keramiskt material, kännetecknat av att sagda bondingsystem utgöres av ett kalciumbaserat cementsystem innehållande en bindefas som uppvisar förmågan att efter genomdränkning med den med bindefasen reagerande hydratiseringsvätskan hydratisera till ett kemiskt bundet keramiskt material, varvid hydratiseringsvätskan innehåller vattenlöslig fosfat eller fas som förmår bilda vattenlöslig fosfat, varigenom bondingsystemet uppvisar förmåga att under hydratiseringen bilda apatit.
- 15 7. Pulvermaterial enligt något av kraven 2 eller 5, kännetecknat av att fosfat eller fosfatbildande fas föreligger i form av korn som är förbelagda med material innehållande fosfat eller fosforinnehållande fas.
- 20 8. Pulvermaterial enligt något av kraven 2 eller 5, kännetecknat av att fosfat eller fosfatbildande fas föreligger i form av att cementsystemet innehåller fosforinnehållande fas i fast lösning i cementsystemet.
- 25 9. System enligt krav 1 eller 4, kännetecknat av att bindefasen huvudsakligen utgöres av finkornig $3\text{CaO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_5$ och/eller $3\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$ och/eller $2\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$, företrädesvis med en medelkornstorlek av högst 5 μm och än mer föredraget högst 1 μm , samt att hydratiseringsvätskan innehåller fosforsyra med trikalciumpfosfat.
- 30 10. Implantatmaterial innehållande ett substrat, kännetecknat av att sagda substrat uppvisar ett hydratiserat beläggningsskikt (2) av ett system enligt krav 1.

Ink. i. Patent- och tekn. rätts

2002-10-09

Hansdöken Kesson

11. Implantatmaterial enligt krav 10, kännetecknat av att beläggningsskiktet (2) uppvisar en tjocklek av 0,5-20 µm, företrädesvis mindre än 10 µm, och än mer föredraget 0,5-3 µm.

5 12. Implantatmaterial enligt krav 10 eller 11, kännetecknat av att det utanpå beläggningsskiktet (2) uppvisar ett yttre skikt (3) av ett pulvermaterial enligt krav 2.

10 13. Implantatmaterial enligt krav 12, kännetecknat av att det yttre skiktet (3) uppvisar en tjocklek av 0,5 – 10 µm, företrädesvis mindre än 5 µm, och än mer föredraget 0,5 – 3 µm.

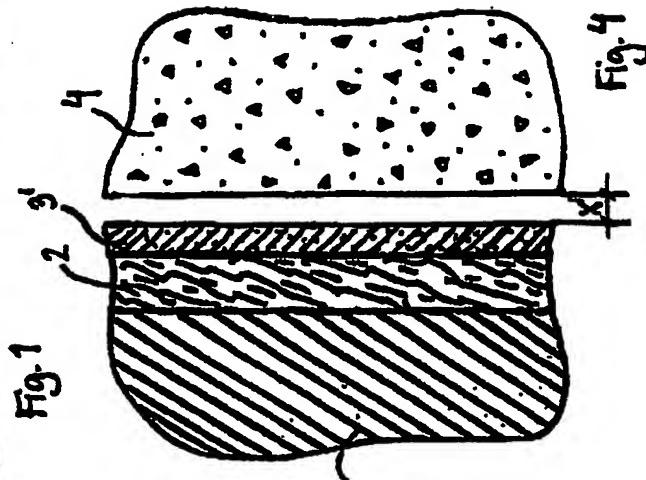
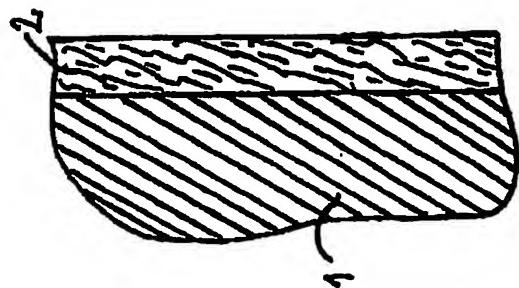
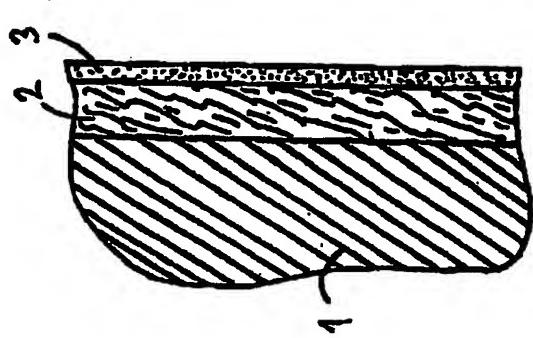
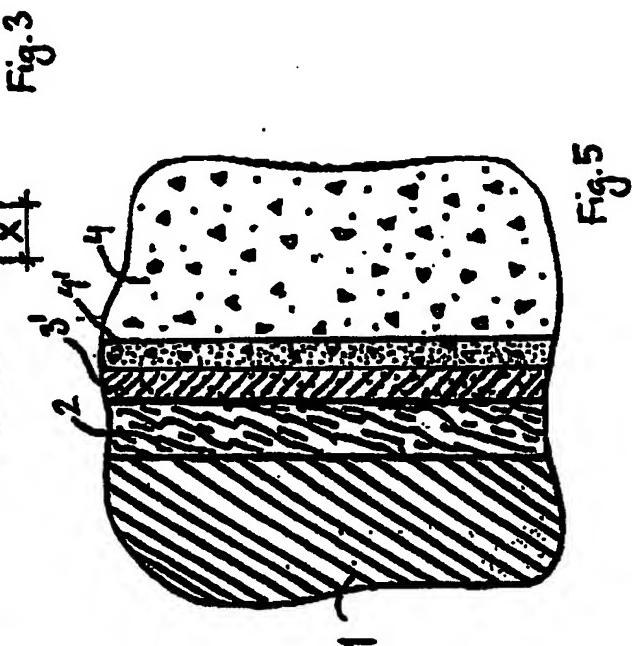
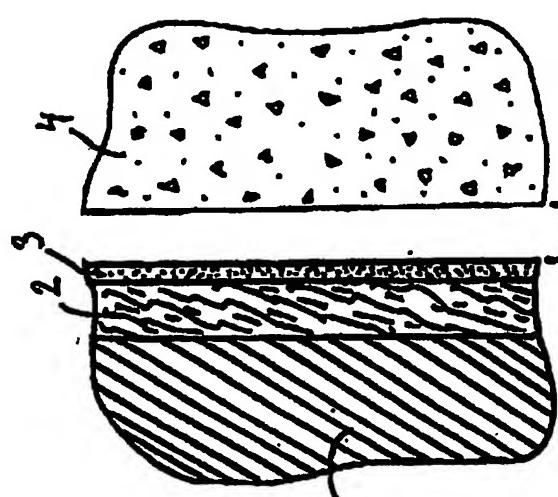
14. Implantatmaterial enligt krav något av kraven 10-13, kännetecknat av att i skiktet (2, 3) förekommande kristallstoriek är högst 5 µm, företrädesvis mindre än 1 µm.

15

Ink. t Patent- och reg.verket

2002 -10- 0 9

Hövudfäxen Kasson



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.